

© П.В. Корой, А.В. Ягода, 2007
УДК 616.155.2:616.36 (048.8)

ТРОМБОЦИТЫ КАК ИНДИКАТОРЫ ПЕЧЕНОЧНОГО ФИБРОГЕНЕЗА

П.В. Корой, А.В. Ягода

Ставропольская государственная медицинская академия

Фиброз и цирроз печени являются результатом повышенной аккумуляции внеклеточного матрикса [69], изменяющей функцию печени путем нарушения взаимосвязей между метаболизмом гепатоцитов и сосудистым руслом. Дисбаланс двух динамических процессов – фиброгенеза и фибролиза приводит к печеночному фиброзу. Активированные звездчатые клетки и миофибробласты стимулируют фиброгенез посредством избыточной продукции молекул внеклеточного матрикса, снижения экспрессии тканевых металлопротеиназ и повышения синтеза тканевых ингибиторов металлопротеиназ [33, 69].

Даже выраженный фиброз или цирроз печени потенциально обратимы, если их причины, например вирусная инфекция, исчезают и имеется время для восстановления функции органа [11, 65, 82]. Кроме того, растущее число полиморфных генов может затормозить или ускорить развитие печеночного фиброза [12, 30, 39, 54, 84, 86]. Этот генетический полиморфизм составляет высокий индивидуальный риск развития далеко зашедшего фиброза печени.

Определение экспрессии фиброза при хроническом вирусном гепатите является важной задачей, так как быстрое прогрессирование процесса приводит к развитию цирротической трансформации в течение 20 лет у одной трети больных [27]. Кроме того, уточнение стадии гепатита принципиально важно для определения показаний к проведению противовирусной терапии с учетом международных рекомендаций по лечению хронического вирусного гепатита С [71].

Биопсия печени пока остается золотым стандартом для оценки выраженности фиброза печени, определения тяжести заболевания и принятия решения о проведении противовирусной терапии [20, 25, 62, 71]. Однако печеночная биопсия является инвазивной, дорогой процедурой и связана хотя с редкими, но потенциально угрожающими жизни осложнениями, такими, в частности, как кровотечение. [20, 25, 63, 71].

Кроме того, точность гистологического исследования как эталона оценки фиброза также подвергается сомнению [14, 67, 71, 73]. Последние исследования демонстрируют наличие большого количества ошибок метода не только при заболеваниях печени с высокой

степенью внутрипеченочной гетерогенности (билиарный фиброз), но также у пациентов с фиброзом и воспалением, вызванными алкоголем и HCV-инфекцией. Имеются данные, что даже при правильном выполнении биопсии печени и корректной интерпретации результатов морфологом имеет место до 20% ошибок в определении стадии болезни [9]. Р. Bedossa и соавт. [14], используя METAVIR систему, показали, что применение только 65% 15-миллиметровых биопсий (в настоящее время рекомендуемый размер) и 75% 25-миллиметровых биопсий привело к правильной оценке стадии заболевания. Найдены также различия по крайней мере на одну стадию фиброза между биоптатами, взятыми из правой и левой долей печени у 33% пациентов [67], или на одну стадию фиброза между 2 биоптатами печени по 15 мм, взятыми в одном и том же участке пункции у 45% пациентов [73].

Эти результаты подчеркивают потребность в точных неинвазивных методах измерения степени фибротических изменений в печени. Поэтому ряд исследователей направили свои усилия на развитие именно таких методов оценки прогрессии фиброза с использованием биохимических маркеров, методов визуализации и др. [25, 62, 63, 71].

Идеальный неинвазивный маркер фиброза печени должен быть гепатоспецифичным, легким в исполнении, надежным и недорогим. Он также должен быть точным не только для определения фиброза печени, но и контроля прогрессирования болезни, эффективности противовирусной терапии [25].

Для неинвазивной диагностики фиброза печени предложено значительное количество сывороточных маркеров, в частности при хроническом вирусном гепатите С [10]. К ним относятся гиалуриновая кислота, проколлаген-III-пептид, ламинин, коллаген IV типа, металлопротеиназы, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, трансформирующий фактор роста-β1, протромбиновый индекс и другие [10, 17, 24, 55, 59]. Ограничением этих маркеров является то, что они не являются гепатоспецифичными и могут изменяться под влиянием их клиренса и экскреции [25].

Методы визуализации также находят применение в диагностике фиброза печени, однако имеют низкую чувствительность и специфичность [25]. Ультразву-

ковое исследование печени может использоваться для этих целей, но его результаты зависят от квалификации врача. Кроме того, чувствительность этой визуализирующей методики может быть более 90% только для выявления цирроза печени [25]. Напротив, неомогенность структуры печени, определяемая при ультрасонографии, не связана со стадией фиброза, а изменения эхогенности печени скорее характеризуют степень жировой инфильтрации [53].

Недавно в качестве нового неинвазивного метода оценки выраженности фиброза была предложена эластография. Однако для уточнения возможности применения фиброскана при оценке стадии фиброза у пациентов, получающих антифибротическую терапию, необходимы дополнительные исследования [68].

В этом контексте был выполнен ряд работ, уточняющих место показателей тромбоцитов в неинвазивной диагностике печеночного фиброза. Получены данные о существенном различии в уровне тромбоцитов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С при различной степени морфологической активности и стадии процесса [51].

С увеличением тяжести фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С отмечено уменьшение показателей тромбоцитов [36, 55]. По данным L.E. Adinolfi и соавт. [8], при хроническом вирусном гепатите также выявлена ассоциация между выраженностью фиброза и содержанием тромбоцитов в периферической крови. Максимальное количество клеток определялось при стадии 0-2, а минимальное – в случае стадии 4. Эти результаты не были зависимы от демографических или биохимических характеристик, некровоспалительной активности в печени [8]. Аналогичные данные были получены в исследовании E. Giannini и соавт. [35], которыми установлены более высокие значения кровяных пластинок ($202 \pm 56 \times 10^9/\text{л}$) при начальных стадиях фиброза и более низкое их количество ($146 \pm 48 \times 10^9/\text{л}$) при высокой выраженности фибротических изменений в печени.

Начиная с ранней стадии печеночного фиброза, содержание тромбоцитов в крови неуклонно снижается. Так, если в контроле уровень клеток был равным $245 \pm 73 \times 10^9/\text{л}$, при стадии 1 он составил $186 \pm 39 \times 10^9/\text{л}$, при стадии 2 – $160 \pm 58 \times 10^9/\text{л}$, а в случаях цирроза печени концентрация тромбоцитов была минимальной – $80 \pm 46 \times 10^9/\text{л}$ [48].

При однофакторном анализе выявлена негативная корреляция между содержанием тромбоцитов в периферической крови, с одной стороны, и степенью фиброза и некровоспалительной активности у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В или С, с другой. Многофакторный анализ в обеих группах пациентов показал наличие подобной корреляции только для выраженности фиброза и уровня кровяных пластинок [47]. При HBV-ассоциированной патологии печени также выявлялась отрицательная корреляционная связь между количеством тромбоцитов и степенью фибротических изменений в печени [60]. Алкогольная болезнь печени при тяжелом фиброзе сочеталась с более низким уровнем тромбоцитов, чем в случаях минимального фиброза [80]. Полученные данные свидетельствуют, что изменение содержания тромбоцитов в крови может быть у пациентов с хронической патологией печени отражением динамики печеночного фиброза.

Независимыми показателями выраженности фиброза у больных хроническим вирусным гепатитом С являлись возраст, активность γ -глутамилтранспептидазы, протромбиновое время, уровень холестерина и содержание тромбоцитов в периферической крови [32]. Тромбоцитопения в случае морфологической картины цирроза печени определялась у 64% пациентов. При фиброзе, не достигающем степени цирроза, она регистрировалась только у 5,5% больных [13]. Использование уровня тромбоцитов, как полагают, позволяет правильно оценить тяжелый фиброз печени в 80,5% случаев и избежать биопсии печени у 68,9% пациентов с HCV-ассоциированной патологией печени [36]. При хроническом инфицировании HBV показатели тромбоцитов в совокупности с индексом массы тела, концентрацией альбумина и билирубина в сыворотке являются независимыми предикторами тяжелого фиброза или цирроза (стадия 3-6 по Ishak) [40]. При исключении тяжелого фиброза эти переменные имели отрицательную предсказательную ценность 92% [40].

Клиренс антипирина и содержание кровяных пластинок были более чувствительными для определения фибротической прогрессии, чем уровень альбумина и другие биохимические тесты [27]. Из трех клинических и шести биохимических параметров только количество тромбоцитов и концентрация сывороточных иммуноглобулинов независимо коррелировали с наличием HCV-ассоциированного цирроза, причем значения тромбоцитов менее $134 \times 10^9/\text{л}$ имели стопроцентную специфичность [19].

По нашим данным, отмечено прогрессирующее снижение уровня тромбоцитов при нарастании тяжести фибротических изменений в печени с минимальными значениями клеток в случаях цирротической трансформации. В отсутствии печеночного фиброза содержание кровяных пластинок в крови не отличалось от контроля. Содержание тромбоцитов негативно коррелировало со стадией фиброза печени ($r_s = -0,57$, $p < 0,05$) (неопубликованные данные).

Показатели тромбоцитов, равные или превышающие $225 \times 10^9/\text{л}$, имели чувствительность 52%, специфичность 73,8% и диагностическую точность 62,2% в разграничении низких уровней фиброза от умеренного, тяжелого фиброза и цирроза (F0-1>F2-4). В то же время содержание клеток менее или равное $150 \times 10^9/\text{л}$ показало при обнаружении цирроза печени (стадия F4 по Desmet) чувствительность 70%, специфичность 91,3% и точность 88,8% (неопубликованные данные).

По данным Y. Murawaki и соавт. [55], содержание тромбоцитов $160 \times 10^9/\text{л}$ и менее имело диагностическую точность 70% в разграничении умеренного и тяжелого фиброза от отсутствия такового или минимального фиброза. В то же время уровень клеток, составляющий менее $140 \times 10^9/\text{л}$, обладал диагностической точностью 73%, специфичностью 90% и чувствительностью 51% в разграничении тяжелого фиброза и его отсутствия, а также минимального или умеренного фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [41, 55].

Отношение AsAT/АлАТ более 1 и количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ показали при хроническом вирусном гепатите С чувствительность 85,6%, специфичность 90%, положительную предсказательную ценность 91,2% и отрицательную предсказательную ценность 83,4% для верификации третьей и четвертой

стадий фиброза печени [49]. В исследовании A. Pohl и соавт. [64] коэффициент АсАТ/АлАТ, равный или превышающий 1, и уровень тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ имели в случаях HCV-ассоциированной патологии чувствительность несколько ниже (41,2%), а также специфичность 99,1%, положительную предсказательную ценность 93,1% и отрицательную предсказательную ценность 85,0% при обнаружении тяжелого фиброза и цирроза печени.

Использование данных соотношения АсАТ/АлАТ менее 1 и количества тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$ для оценки стадии 0-2 фиброза печени на фоне хронического вирусного гепатита С характеризовалось чувствительностью 87,3%, специфичностью 60%, положительной предсказательной ценностью 87,3% и отрицательной предсказательной ценностью – 48% [49]. Вместе с тем A. Pohl и соавт. [64] сомневаются в том, что отмеченные выше параметры показателей АсАТ/АлАТ и тромбоцитов могут характеризовать стадию фиброза на фоне HCV-инфекции, а у больных хроническим вирусным гепатитом В для выявления тяжелого фиброза печени (стадии 3 и 4) колебания показателей в указанных пределах имели чувствительность 14,6%, специфичность 97,5%, положительную предсказательную ценность 66,7% и отрицательную предсказательную ценность 77,0% [60].

Чувствительностью 92% и специфичностью 87,5% в обнаружении цирроза печени обладало отношение сывороточной концентрации соединительнотканного фактора роста к уровню тромбоцитов равное 2,05 [38].

С клинической точки зрения неинвазивные маркеры фиброгенеза, в том числе тромбоциты, используемые изолированно, имеют ограниченную точность для верификации умеренного и тяжелого фиброза печени. Это обусловлено уровнем почечной экскреции или выделением с желчью, взаимосвязью с эндотелиальными клетками синусоидов печени, возможным вкладом других органов, обладающих высокой степенью продукции внеклеточного матрикса. Имеются данные о недостаточной прогностической ценности в отношении стадии фиброза одного показателя, и указывается на более высокое прогностическое значение минимум 3-4 маркеров, определяемых параллельно [70]. Ограничение возможности использования отдельных параметров для оценки фиброза печени привело к появлению алгоритмов или индексов, объединяющих результаты групп маркеров и существенно улучшающих их диагностическую ценность [25].

Одним из первых был предложен индекс Fibrotest, включающий пять переменных: общий билирубин, γ -глутамилтранспептидазу, гаптоглобин, α_2 -макроглобулин и аполипопротеин А₁. Указывалось, что в случае применения этой модели можно было бы избежать биопсии у 46% пациентов с патологией печени [43]. Однако при использовании данного индекса необходимо помнить о возможности ложноположительных результатов, связанных с гемолизом (уменьшение гаптоглобина), синдромом Жильбера (увеличение концентрации билирубина) или ложноотрицательных результатов, вызванных воспалением (увеличение уровней гаптоглобина и α_2 -макроглобулина) [66].

Существует ряд моделей неинвазивной диагностики фиброза печени, включающих показатели тромбоцитов. Так, X. Forns и соавт. [32] предложили модель,

включающую возраст, активность γ -глутамилтранспептидазы, уровень холестерина и содержание тромбоцитов в периферической крови. При помощи этой комбинации показателей наличие существенного фиброза (F2-F4) может быть исключено с высокой точностью – отрицательная предсказательная ценность составляла 96% при значениях шкалы меньше 4,2. При значениях, равных или превышающих 6,9, верификация тяжелого фиброза по этой методике имела положительную предсказательную ценность 66%. Сделан вывод, что использование этих простых параметров позволяет лучше прогнозировать отсутствие существенного фиброза, и их применение у данной категории пациентов предпочтительнее биопсии [32]. Беспокойство по поводу абсолютной достоверности модели вызывает возможность воздействия сывороточных липидов на показатели индекса.

Другая модель неинвазивной диагностики фиброза печени – индекс APRI представляет собой отношение уровня АсАТ к содержанию тромбоцитов в периферической крови [81]. Индекс APRI более 0,4 имел стопроцентную чувствительность в идентификации выраженного фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С (счет Ishak более 2), а индекс APRI, равный 0,4, имел аналогичную отрицательную предсказательную ценность в исключении существенного печеночного фиброза [31]. По данным N.L. Snyder и соавт. [75], индекс APRI менее 0,42 обладал диагностической точностью 94% для верификации минимального или умеренного фиброза печени, при значениях, превышающих 1,2, точность метода выявления тяжелого фиброза печени составила 93%. Индекс APRI признан лучшим маркером, идентифицирующим цирроз печени (стадия 4) С-вирусной этиологии [59]. Опираясь на высокую диагностическую точность индекса APRI (более 94%), G. Sebastiani и соавт. [71] предложили использовать его как скрининговый тест в рамках алгоритма по выявлению фиброза, равного или превышающего 2 балла у больных хроническим вирусным гепатитом С.

При HBV-ассоциированной патологии печени шкала APRI продемонстрировала существенную корреляцию с фиброзом печени. Значение индекса шкалы, равное 1, имело чувствительность 71,2% и специфичность 70,3% в отношении диагностики фиброза 3-4 балла, а значения, равные 1,5, показали чувствительность 83,3% и специфичность 75% для выявления фиброза 4 балла (цирроза печени) [74].

На точность индекса APRI может оказывать влияние пол пациента. Так, у женщин с HCV-инфекцией после трансплантации печени индекс APRI более 1,4 имел 91% чувствительность и 75% специфичность в диагностике уровня фиброза выше 2 баллов. В то же время у больных мужского пола индекс APRI, превышающий 1,4, обладал чувствительностью несколько ниже (60%) и специфичностью 77% при верификации степени фиброза более 2 баллов [78].

У больных с алкогольным фиброзом печени индекс APRI демонстрировал низкую чувствительность и специфичность, которые составляли 13,2% и 77,6% соответственно [50]. Напротив, G. Vanbiervliet и соавт. [80] показали, что шкала APRI, равная 1,5, имеет чувствительность 50%, специфичность 78% и диагностическую точность 69% в разграничении минимального и тяжелого фиброза печени (F1 против F2-F4) при ал-

кольной болезни печени, что свидетельствует о его достаточной точности как маркера фиброза печени у данной категории пациентов.

Индекс APRI также находит применение в прогнозировании отдаленных результатов противовирусного лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Он показал высокую точность в определении риска смертности и развития гепатоцеллюлярной карциномы [87].

J. Berenguer и соавт. [16] предложили для диагностики фиброза печени у больных с коинфекцией HCV и HIV индексы HGM-1 (тромбоциты, уровень глюкозы и АсАТ) и HGM-2 (тромбоциты, международное нормализованное отношение, активность АсАТ и щелочной фосфатазы). Индекс HGM-1 более 0,848 был способен предсказать фиброз F2-F4 с точностью 91%. Значения индекса HGM-2, превышающие 0,598, идентифицировали фиброз F3-F4 с точностью 95%, а его показатели менее 0,138 исключали тяжелый фиброз и цирроз с точностью 96% [16].

Существует также индекс FIB4, представляющий собой отношение произведения возраста и АсАТ к произведению уровня тромбоцитов и АлАТ.

Наконец, появилась новая шкала FibroMeter V для идентификации фиброза печени вирусной этиологии, включающая такие переменные, как α 2-макроглобулин, гиалуроновая кислота, АсАТ, АлАТ, билирубин, γ -глутамилтранспептидаза, тромбоциты, протромбиновый индекс. Диагностическая точность ее для оценки цирроза печени равна 100% [22]. Индекс FibroMeter A используется для выявления фиброза печени алкогольной этиологии (включает показатели α 2-макроглобулина, гиалуроновой кислоты, тромбоцитов, протромбинового индекса) с точностью до 92% [22]. Шкала FibroMeter S (АсАТ, АлАТ, глюкоза, ферритин, тромбоциты) применяется для детекции фиброза печени при метаболических заболеваниях с точностью 91% [22]. Получены данные, что индекс FibroMeter имеет наибольшую точность (71%) в диагностике умеренного фиброза (стадия 2) и выше по сравнению со шкалами FIB4, Fibrotest, APRI и Forns у HCV и HIV-коинфицированных пациентов [21].

S. Islam и соавт. [45] предложили для определения цирроза при HCV-ассоциированной патологии использовать индекс GUCI, включающий показатели АсАТ, международное нормализованное отношение и тромбоцитов. Это индекс показал чувствительность 80%, специфичность 78%, негативную предсказательную ценность 97% и положительную предсказательную ценность 31% [45].

Имеются доказательства предикторной роли кровяных пластинок в прогрессировании фиброгенеза. Так, в исследовании I. Cîrgea и соавт. [26] при длительном наблюдении ($8,1 \pm 1,3$ лет) нон-респондеров противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С прогрессирование фиброза установлено в 62% случаев, развитие цирроза у 32% и возникновение гепатоцеллюлярной карциномы – у 13% больных. Независимыми переменными, связанными с прогрессией фиброза, были содержание тромбоцитов в периферической крови и выраженность стеатоза в первом тканевом биоптате [26].

При хроническом вирусном гепатите С установлена связь с динамикой фиброза печени таких показателей, как клиренс антипирина и количество тромбоци-

тов. При этом отрицательная предсказательная ценность для клиренса антипирина составила 85%, для уровня тромбоцитов – 89%, а положительная предсказательная ценность 48% и 91% соответственно [27]. Вместе с тем рутинные печеночные тесты (альбумин, билирубин, протромбиновое время) не коррелировали с прогрессированием фиброзных изменений в органе [27].

Показатели тромбоцитов, наряду с протромбиновым временем, были независимым предиктором развития фиброза у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом после трансплантации печени [15].

Как уже отмечалось, изменение количества тромбоцитов в периферической крови при хронических вирусных заболеваниях печени может быть связано не только с печеночным фиброзом, но и обуславливаться прямым влиянием вирусов на тромбоцитопоез, нарушением продукции тромбопоэтина и повышением уровня антитромбоцитарных антител. В этом контексте ряд исследователей уточняли взаимосвязь с процессами фиброгенеза печени маркеров функциональной активности тромбоцитов.

Так, при хронической патологии печени выявлена позитивная корреляция уровня Р-селектина со степенью лейкоцитарной инфильтрации печеночной ткани, что предполагает его возможную роль в развитии воспалительного процесса [76]. Уровень Р-селектина также был ассоциирован с быстрым развитием фиброза печени при HCV-ассоциированных заболеваниях [83].

Имеются данные о значительной корреляции при хроническом вирусном гепатите С процента тромбоцитарных микрочастиц с уровнем маркеров печеночного фиброза, таких как сывороточный гиалуронат, проколлаген-III-пептид, что подтверждает взаимосвязь между активацией тромбоцитов и фиброзом печени [34]. Более высокие значения параметров активации тромбоцитов обнаруживались у лиц выраженными фибротическими изменениями в печени [34].

В пользу взаимосвязи показателей функционирования кровяных пластинок и фиброгенеза печени при алкогольном циррозе свидетельствует также факт уменьшения плазменных уровней β -тромбоглобулина и фактора Виллебранда, сопряженного со снижением содержания проколлаген-III-пептида в сыворотке, на фоне приема колхицина [79].

При хроническом вирусном гепатите с отсутствием или минимальными проявлениями фиброза (0-1 балл по Desmet) имеется увеличение ряда функциональных показателей тромбоцитов: максимальной степени спонтанной агрегации на 145% и индуцированной агрегации (адреналиновой на 19%, коллагеновой на 23%), уровней β -тромбоглобулина на 21% и тромбоцитарного фактора 4 – на 71%. Повышение функциональной активности тромбоцитов можно рассматривать как важный отличительный признак хронического гепатита с минимальными проявлениями фиброза от хронического гепатита с умеренным и тяжелым фиброзом [3, 5, 7].

В случаях умеренного и тяжелого фиброза печени (2-3 балла по Desmet) имели место разнонаправленные сдвиги функциональной активности тромбоцитов – снижение адреналиновой и коллагеновой агрегации (на 38% и 27% соответственно) и повышение (как при минимальном фиброзе) параметров внутрисосудистой активации клеток: спонтанной агрегации тромбоцитов на 243%, уровней β -тромбоглобулина на 41% и тром-

боцитарного фактора 4 – на 142%. При этом средние значения спонтанной агрегации тромбоцитов, β -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 превышали соответствующие показатели у больных хроническим вирусным гепатитом с отсутствием фиброза или минимальным его проявлением [3, 5, 7].

При индексе фиброза 4 балла, клинически эквивалентном циррозу печени класса А по Чайлд-Пью, отмечалось более значительное по сравнению с индексом фиброза 2-3 балла (максимальное) ингибирование индуцированной агрегационной способности тромбоцитов (адреналиновой на 69%, коллагеновой на 70%). Уровень β -тромбоглобулина был увеличен в среднем на 15%, показатели тромбоцитарного фактора 4 и спонтанной агрегации тромбоцитов – на 47% и 76% соответственно. Несмотря на некоторое повышение средних значений внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных циррозом печени, достоверных различий с группой здоровых выявлено не было [3, 7].

Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи функции тромбоцитов с гистологическими изменениями в печени. Увеличение активности компонентов α -гранул, интенсивности спонтанной и индуцированной агрегации у больных хроническим вирусным гепатитом при отсутствии или минимальном фиброзе печени характеризует усиление метаболической и функциональной активности тромбоцитов с признаками их внутрисосудистой активации и сохранением способности адекватно отвечать на индуктор [1, 3-4, 7].

Несоответствие между высоким уровнем спонтанной агрегации тромбоцитов, содержанием β -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 в плазме крови и сниженной индуцированной агрегацией у пациентов с умеренным и тяжелым печеночным фиброзом, вероятно, отражает длительную активацию и потребление тромбоцитов, ассоциированные с прогрессированием фибротических изменений в печени. Ингибирование индуцированной агрегации в сочетании с несколько повышенными значениями тромбоцитоспецифических пептидов на фоне максимально выраженного печеночного фиброза (4 балла по Десмету) свидетельствует о наличии у больных циррозом печени внутрисосудистой коагуляции, участниками которой являются функционально активные тромбоциты [1, 3-4, 7].

Полученные данные доказывают сопряженность показателей функциональной активности тромбоцитов и процессов фиброгенеза в печени. Это позволило разработать рекомендации по определению стадии фиброза печени на основе данных параметров [3].

В развитие идеи о взаимосвязи содержания тромбоцитов в периферической крови и морфологических особенностей печеночного биоптата [19, 27, 32, 81] ассоциация уровня клеток, агрегационной способности пластинок, активности β -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 с гистологическими изменениями в печени [1, 5, 7] может быть обусловлена непосредственным участием тромбоцитов в процессах воспаления, фиброгенеза и ремоделирования печеночной ткани.

Известно, что фиброгенез печени возникает в результате активации звездчатых клеток, превращения их в миофибробластический фенотип и повышения способности к пролиферации и синтезу компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллагены, протеогликаны, фибронектин, гиалуроновая кислота [23, 38].

Длительно протекающий фиброз нарушает структуру печени, вызывает динамическое ремоделирование и приводит к циррозу печени [23].

Звездчатые клетки как ключевой посредник, контролирующий воспалительные реакции и баланс между фиброгенезом и фибролизом, продуцируют множество профиброгенных цитокинов и ростовых факторов, обеспечивающих длительное сохранение фиброгенеза в печени [23]. В числе важных факторов, модулирующих процессы накопления внеклеточного матрикса, необходимо назвать тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста - β_1 [85].

Тромбоцитарный фактор роста наиболее мощный стимулятор для пролиферации и миграции звездчатых клеток. Он связывается с соответствующим рецептором, вызывая развитие стимуляционного сигнала. При повреждении печени наблюдается аутокринное увеличение передачи сигналов тромбоцитарного фактора роста и повышенная экспрессия его рецепторов [18]. Позитивное влияние ростового фактора на фиброз обуславливается увеличением содержания коллагена в печени, α -гладкомышечного актина, трансформирующего фактора роста- β_1 , тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 [23]. При этом его экспрессия в печени коррелирует со стадией фиброза [85]. Уровень экспрессии тромбоцитарного фактора роста на стадии фиброза F3-F4 был намного выше, чем при стадии фиброза F1-F2 [85].

Трансформирующий фактор роста- β_1 также инициирует миграцию, пролиферацию и активацию звездчатых клеток и продукцию ими экстрацеллюлярного матрикса [28, 37]. При хронической патологии печени прослеживается корреляция между сывороточным содержанием ростового фактора, выраженностью фиброза и увеличением концентрации фактора в случаях быстрых темпов прогрессирования фибротических изменений [46, 57].

Одним из главных потенциальных источников тромбоцитарного фактора роста при печеночном повреждении являются тромбоциты [44]. Трансформирующий фактор роста- β , помимо клеток Ито и других непаренхиматозных клеток, также секретируется тромбоцитами [28, 37]. Под влиянием липополисахаридов, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α тромбоциты проникают через печеночные синусоидальные пространства и контактируют с гепатоцитами, что вызывает активацию пластинок и приводит к высвобождению аденозинтри- и аденозинмонофосфата [56, 77]. Активация клеток в системе внутривенных печеночных вен при хроническом вирусном гепатите является потенциальным триггером ремоделирования печеночной ткани [58]: выделяемые из α -гранул в избыточных количествах тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β_1 и тромбин играют важную роль в иммунных реакциях, стимулируют пролиферацию фибробластов и развитие фиброза печени нарушая архитектонику органа даже после прекращения воздействия инициирующего фактора [8, 52, 61, 72].

С другой стороны, активированные тромбоциты экспрессируют на своей поверхности CD154, который взаимодействует с CD40, экспрессированным на эндотелиальных клетках и макрофагах. Это способствует запуску провоспалительных ответов, таких как высвобождение цитокинов и хемокинов, рецепторов адгезии,

металлопротеиназ, что играет важную роль в процессах печеночного воспаления и фиброгенеза [29]. Выделяемые из α -гранул β -тромбоглобулин и тромбоцитарный фактор 4 вызывали увеличение миграции лейкоцитов в очаг воспаления [2]. Кровяные пластинки на примере модели острого гепатита у мышей усиливали внутрипеченочную аккумуляцию вирус-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов и воспалительный процесс в печени в целом [42].

В динамике противовирусной терапии хронического вирусного гепатита и цирроза печени, как было показано, происходит нормализация агрегационной способности клеток и концентрации тромбоцитоспецифических пептидов. С учетом доказанной антифибротической способности интерферона- α его нормализующее влияние на показатели функциональной активности тромбоцитов является одним из возможных механизмов антифибротического эффекта [1, 6].

Таким образом, отчетливая связь между воспалением и коллагенообразованием в печени, с одной стороны, и уровнем тромбоцитов в периферической крови и параметрами их функциональной активности, с другой, свидетельствует о непосредственном участии тромбоцитов в процессах перестройки печеночной ткани. Имеющаяся по этому вопросу информация позволяет утверждать, что тромбоциты – активные участники фиброгенеза, влияющие на эволюцию морфологических изменений в печени на фоне инфицирования гепатотропными вирусами. Сопряженность гистологической картины с показателями содержания кровяных пластинок, агрегационной их способностью и компонентами α -гранул подчеркивает закономерность оценки тромбоцитов как одного из возможных неинвазивных маркеров фиброза при хронических вирусных заболеваниях печени.

Литература

1. Корой, П.В. Механизмы нарушения и особенности регуляции функции тромбоцитов при хронических заболеваниях печени / П.В. Корой // Автореф. дис... канд. мед. наук. - С. - 2003. - 23 с.
2. Кузник, Б.И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма / Б.И. Кузник, Н.В. Васильев, Н.Н. Цыбиков. - М., «Медицина». - 1989.
3. Пат. 2261441 Российская Федерация, МПК7 G 01 N 33/49, 33/52, 33/86. Способ неинвазивной диагностики степени выраженности фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом / Ягода А.В., Корой П.В.: патентообладатель А.В. Ягода - № 2003129743/15; заявл. 06.10.03; опубл. 27.09.05. Бюлл. № 27. - 2 с.
4. Ягода, А.В. Тромбоцитарные дисфункции и возможности их дифференцированной коррекции при хроническом вирусном гепатите / А.В. Ягода, П.В. Корой // Клиническая медицина. - 2004. - № 10. - С. 41-45.
5. Ягода, А.В. Функциональная активность тромбоцитов при хронических вирусных заболеваниях печени / А.В. Ягода, П.В. Корой, И.В. Касаторная // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. - 2004. - №2. - С. 29-34.
6. Ягода, А.В. Влияние интерферонотерапии на функциональную активность тромбоцитов при хроническом вирусном гепатите и циррозе печени / А.В. Ягода, П.В. Корой // Тер. архив. - 2004. - №8. - С. 72-75.
7. Ягода, А.В. Функциональная активность тромбоцитов и печеночный фиброз при хронической вирусной патологии печени. Возможности неинвазивной диагностики / А.В. Ягода, П.В. Корой // Экспер. клин. гастроэнтерол. - 2006. - №5. - С. 73-76.
8. Adinolfi, L.E. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis / L.E. Adinolfi, M.G.Giordano, A. Andreana [et al.] // Br. J. Haematol. - 2001. - Vol. 113, №3. - P. 590-595.
9. Afdhal, N.H. Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood test? / N.H. Afdhal // Hepatology. - 2003. - Vol. 37. - P. 972-974.
10. Afdhal, N.H. Evaluation of liver fibrosis: a concise review / N.H. Afdhal, D. Nunes // Am. J. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 99. - P. 1160-1174.
11. Arif, A. Regression of fibrosis in chronic hepatitis C after therapy with interferon and ribavirin / A. Arif, R. Levine, S. Sanderson [et al.] // Dig. Dis. Sci. - 2003. - Vol. 48. - P. 1425-1430.
12. Bahr, M. Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / M. Bahr, M. Menuawy, K. Boeker [et al.] // Liver Int. - 2003. - Vol. 23. - P. 420-425.
13. Bashour, F.N. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease / F.N. Bashour, J.C. Teran, K.D. Mullen // Am. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol. 95, №10. - P. 2936-2939.
14. Bedossa, P. Sampling variability of the liver fibrosis in chronic hepatitis C / P. Bedossa, D. Dargere, V. Paradis // Hepatology. - 2003. - Vol. 38. - P. 1449-1457.
15. Benlloch, S. A simple noninvasive index to predict fibrosis in HCV-infected liver transplant recipients / B S. enlloch, M. Berenguer, J.M. Rayyn [et al.] // J. Hepatol. - 2005. - Vol. 42, Suppl. 2. - P. 45.
16. Berenguer, J. Identification of liver fibrosis in HIV/HCV coinfectd patients with a simple predictive model based on routine laboratory data / J. Berenguer [et al.] // Forty-sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco. - 2006. - Abstract H1885.
17. Boeker, K.H. Diagnostic potential of circulation TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / K.H. Boeker, C.I. Haberkorn, D. Michels [et al.] // Clin. Chim. Acta. - 2002. - Vol. 316. - P. 71-81.
18. Borkham-Kamphorst, E. Dominant-negative soluble PDGF-beta receptor inhibits hepatic stellate cell activation and attenuates liver fibrosis / E. Borkham-Kamphorst, J. Herrmann, D. Stoll [et al.] // Lab. Invest. - 2004. - Vol. 84, №6. - P. 766-777.

19. Borroni, G. Platelet count: a simple marker of liver cirrhosis in chronic hepatitis C (CHC) infection / G. Borroni, R. Ceriani, M. Tommasini [et al.] // *J. Hepatol.* - 2002. - Vol. 36, Suppl. 1. - P. 47.
20. Bravo, A.A. Liver biopsy / A.A. Bravo, S.G. Sheth, S. Chopra // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 344. - P. 495-500.
21. Cacoub, P. Independent assessment and cost-performance analysis of noninvasive liver fibrosis biomarkers in HIV-HCV coinfecting patients: the Fibrotic Study-ANRS HC02 / P. Cacoub, F. Carrat, P. Bedossa [et al.] // 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). - October 27-31, 2006. - Boston. - Abstract 215.
22. Cales, P. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis / P. Cales [et al.] // *Hepatology.* - 2005. - Vol. 42. - P. 1373-1381.
23. Campbell, J.S. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma / J.S. Campbell, S.D. Hughes, D.G. Gilbertson [et al.] // *PNAS.* - 2005. - Vol. 102, №9. - P. 3389-3394.
24. Castera, L. Serum laminin and type IV collagen are accurate markers of histologically severe alcoholic hepatitis in patients with cirrhosis / L. Castera, D.J. Hartmann, F. Chapel [et al.] // *J. Hepatol.* - 2000. - Vol. 32. - P. 412-418.
25. Castera, L. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / L. Castera, J.-M. Pawlotsky // *Med. Gen. Med.* - 2005. - Vol. 7, №4. - P. 39-45.
26. Cirera, I. Long-term progression of fibrosis in patients with chronic hepatitis C (CHC) non-responders to interferon therapy (IFN). A longitudinal study of repeat liver biopsies / I. Cirera, I. Ojanguren, M.D. Gimenez [et al.] // *J. Hepatol.* - 2005. - Vol. 42, Suppl. 2. - P. 202.
27. Coverdale, S.A. Changes in antipyrine clearance and platelet count, but not conventional liver tests, correlate with fibrotic change in chronic hepatitis C: value for predicting fibrotic progression / S.A. Coverdale, D.A. Samarasinghe, R. Lin [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2003. - Vol. 98, №6. - P. 1384-1390.
28. Date, M. Modulation of transforming growth factor beta function in hepatocytes and hepatic stellate cells in rat liver injury / M. Date, K. Matsuzaki, M. Matsushita [et al.] // *Gut.* - 2000. - Vol. 46. - P. 719-724.
29. Delmas, Y. Platelet-associated CD154: a new interface in haemostasis and in the inflammatory reaction / Y. Delmas, J.F. Viallard, J. Villeneuve [et al.] // *Med. Sci. (Paris).* - 2005. - Vol. 21. - P. 825-831.
30. Erhardt, A. HFE mutations and chronic hepatitis C: H63D and C282Y heterozygosity are independent risk factors for liver fibrosis and cirrhosis / A. Erhardt, A. Maschner-Olberg, C. Mellenthin [et al.] // *J. Hepatol.* - 2003. - Vol. 38. - P. 335-342.
31. Fabris, C. Assessment of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and normal alanine aminotransferase values: the role of AST to the platelet ratio index / C. Fabris, C. Smirne, P. Toniutto [et al.] // *Clin. Biochem.* - 2006. - Vol. 39, №4. - P. 339-343.
32. Forns, X. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model / X. Forns, S. Ampurdanes, J.M. Llovet [et al.] // *Hepatology.* - 2002. - Vol. 36, №4. - P. 986-992.
33. Friedman, S. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury / S. Friedman // *J. Biol. Chem.* - 2000. - Vol. 275. - P. 2247-2250.
34. Fusegawa, H. Platelet activation in patients with chronic hepatitis C / H. Fusegawa, K. Shiraishi, F. Ogasawara [et al.] // *Tokai. J. Exp. Clin. Med.* - 2002. - Vol. 27, №4. - P. 101-106.
35. Giannini, E. Serum thrombopoietin levels are linked to liver function in untreated patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis / E. Giannini, P. Borro, F. Botta [et al.] // *J. Hepatol.* - 2002. - Vol. 37, №5. - P. 572-577.
36. Giannini, E.G. A simple approach to noninvasively identifying significant fibrosis in chronic hepatitis C patients in clinical practice / E.G. Giannini, A. Zaman, P. Ceppa [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 40, №6. - P. 521-527.
37. Gressner, A. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis / A. Gressner, R. Weiskirchen, K. Breitkopf [et al.] // *Front. Biosci.* - 2002. - Vol. 7. - P. 793-807.
38. Gressner, A. Connective tissue growth factor in serum as a new candidate test for assessment of hepatic fibrosis / A. Gressner, E. Yagmur, B. Lahme [et al.] // *Clin. Chem.* - 2006. - Vol. 52. - P. 1815-1817.
39. Hellier, S. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection / S. Hellier, A. Frodsham, B. Henning [et al.] // *Hepatology.* - 2003. - Vol. 38. - P. 1468-1476.
40. Hui, A.Y. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model / A.Y. Hui, H.L. Chan, V.W. Wong [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2005. - Vol. 100, №3. - P. 616-623.
41. Iacobellis, A. Ultrasonographic and biochemical parameters in the non-invasive evaluation of liver fibrosis in hepatitis C virus chronic hepatitis / A. Iacobellis, S. Fusilli, A. Mangia [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2005. - Vol. 22, №9. - P. 769-774.
42. Iannacone, M. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage / M. Iannacone, G. Sitia, M. Isogawa [et al.] // *Nature. Medicine.* - 2005. - Vol. 11. - P. 1167-1169.
43. Imbert-Bismut, F. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study / F. Imbert-Bismut, V. Ratziu, L. Pieroni [et al.] // *Lancet.* - 2001. - Vol. 357. - P. 1069-1075.
44. Iredale, J.P. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ / J.P. Iredale // *J. Clin. Invest.* - 2007. - Vol. 117. - P. 539-548.
45. Islam, S. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers / S. Islam, L. Antonsson, J. Westin, M. Lagging // *Scan. J. Gastroenterol.* - 2005. - Vol. 40, №7. - P. 867-872.
46. Kanzler, S. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-beta / S. Kanzler, M. Baumann, P. Schirmacher [et al.] // *J. Viral. Hepat.* - 2001. - Vol. 8, №6. - P. 430-437.

47. Karasu, Z. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C / Z. Karasu, F. Tekin, G. Ersoz [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* - 2007. - Vol. 52, №6. - P. 1535-1539.
48. Kawasaki, T. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis / T. Kawasaki, A. Takeshita, K. Souda [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 1999. - Vol. 94, №7. - P. 1918-1922.
49. Khokhar, N. Serum aminotransferase levels and platelet count as predictive factor of fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C infection / N. Khokhar // *J. Pak. Med. Assoc.* - 2003. - Vol. 53, №3. - P. 101-104.
50. Lieber, C.S. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis / C.S. Lieber, D.G. Weiss, T.R. Morgan, F. Paronetto // *Am. J. Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 101, №7. - P. 1500-1508.
51. Mahrous, S. Haematological manifestations in HCV infected patients at Sharkia Governorate, Egypt / S. Mahrous, A. Abdel-Monem, A. Mangoud [et al.] // *J. Egypt. Soc. Parasitol.* - 2004. - Vol. 34, Suppl. 1. - P. 417-428.
52. Mallat, A. Platelet-derived growth factor-BB and thrombin generate positive and negative signals for human hepatic stellate cell proliferation. Role of a prostaglandin/cyclic AMF pathway and cross-talk with endothelin receptors / A. Mallat, C. Gallois, J.C. Tao [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 1998. - Vol. 273, №42. - P. 27300-27305.
53. Mathiesen, U. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases / U. Mathiesen, L. Franzen, H. Aselius [et al.] // *Dig. Liver Dis.* - 2002. - Vol. 34. - P. 516-522.
54. Muhlbauer, M. A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with hepatic MCP-1 expression and severity of HCV-related liver disease / M. Muhlbauer, A. Bosserhoff, A. Hartmann [et al.] // *Gastroenterology.* - 2003. - Vol. 125. - P. 1085-1093.
55. Murawaki, Y. Diagnostic value of serum type IV collagen test in comparison with platelet count for predicting the fibrotic stage in patients with chronic hepatitis C / Y. Murawaki, M. Koda, K. Okamoto [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2001. - Vol. 16, №7. - P. 777-781.
56. Nakamura, N. Translocation of platelet into Disse spaces and their entry into hepatocytes in response to lipopolysaccharides, interleukin-1 and tumor necrosis factor: the role of Kupffer cells / N. Nakamura, M. Shibasaki, Y. Nitta, Y. Endo // *J. Hepatol.* - 1998. - №6. - P. 991-999.
57. Neuman, M. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal fibrosis / M. Neuman, J. Benhamou, I. Malkiewicz [et al.] // *J. Viral. Hepat.* - 2002. - Vol. 9, №2. - P. 134-140.
58. Papatheodoridis, G.V. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis / G.V. Papatheodoridis, E. Papakonstantinou, E. Andrioti [et al.] // *J. Hepatol.* - 2002. - Vol. 36, Suppl. 1. - P. 175.
59. Pariso, E.R. Noninvasive serum markers in the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection / E.R. Pariso, A.C. Oliveira, C. Figueredo-Mendes [et al.] // *Liver. Int.* - 2006. - Vol. 26, №9. - P. 1095-1099.
60. Park, S.Y. Clinical efficacy of AST/ALT ratio and platelet count as predictors of degree of fibrosis in HBV infected patients without clinically evident liver cirrhosis / S.Y. Park, K.H. Kang, J.H. Park [et al.] // *Korean. J. Gastroenterol.* - 2004. - Vol. 43, №4. - P. 246-251.
61. Pinzani, M. Expression of platelet-derived growth factor and its receptors in normal human liver and during active hepatic fibrogenesis / M. Pinzani, S. Milani, H. Herbst [et al.] // *Am. J. Pathol.* - 1996. - Vol. 148, №3. - P. 785-800.
62. Pinzani, M. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management / M. Pinzani, K. Rombouts, S. Colagrande // *J. Hepatol.* - 2005. - Vol. 42. - P. S22-S36.
63. Pockros, P.J. Noninvasive markers of fibrosis in chronic hepatitis patients / P.J. Pockros // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 40, №6. - P. 461-463.
64. Pohl, A. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection / A. Pohl, C. Behling, D. Oliver [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2001. - Vol. 96, №11. - P. 3142-3146.
65. Poynard, T. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, J. McHutchison, M. Manns [et al.] // *Gastroenterology.* - 2002. - Vol. 122. - P. 1303-1313.
66. Poynard, T. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, M. Munteanu, F. Imbert-Bismut [et al.] // *Clin. Chem.* - 2004. - Vol. 10. - P. 10.
67. Regev, A. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection / A. Regev, M. Berho, L. Jeffers [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2002. - Vol. 97. - P. 2614-2618.
68. Sandrin, L. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin, B. Fourquet, J. Hasquenoph [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* - 2003. - Vol. 29. - P. 1705-1713.
69. Schuppan, D. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis / D. Schuppan, M. Ruehl, R. Somasundaram [et al.] // *Sem. Liver Dis.* - 2001. - Vol. 21. - P. 351-372.
70. Schuppan, D. How to assess the stage of fibrosis in chronic hepatitis C / D. Schuppan // *Management of patients with viral hepatitis.* - Paris, 2004.
71. Sebastiani, G. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C / G. Sebastiani, A. Vario, M. Guido [et al.] // *J. Hepatol.* - 2006. - Vol. 44. - P. 686-693.
72. Shiraishi, T. Increased release of platelet-derived growth factor from platelets in chronic liver disease / T. Shiraishi, S. Morimoto, E. Koh [et al.] // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* - 1994. - Vol. 32, №1. - P. 5-9.
73. Siddique, I. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C viral infection / I. Siddique, H.A. El-Naga, J.P. Mada [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2003. - Vol. 38. - P.

- 427-432.
74. Sim, S.J. Efficacy of AST to platelet ratio index in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infection / S.J. Sim, J.Y. Cheong, S.W. Cho [et al.] // *Korean J. Gastroenterol.* - 2005. - Vol. 45, №5. - P. 340-347.
 75. Snyder, N. An easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C / N. Snyder, L. Gajula, S.Y. Xiao [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 40, №6. - P. 535-542.
 76. Tacke, F. Plasma P-selectin levels are elevated in patients with chronic liver disease / F. Tacke, P. Schoffski, C. Trautwein [et al.] // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* - 2003. - Vol. 14, №4. - P. 319-325.
 77. Takemura, S. Extracellular nucleotides modulate the portal circulation with generation of nitric oxide / S. Takemura, Y. Minamiyama, N. Kawada [et al.] // *Hepatology Research.* - 1998. - Vol. 13, №1. - P. 29-36.
 78. Toniutto, P. Role of AST to platelet ratio index in the detection of the liver fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation / P. Toniutto, C. Fabris, D. Bitetto [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2006 (Online Early Articles). - (doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04628.x).
 79. Udvardy, M. Correlation between adhesive factors of primary hemostasis and liver fibrogenesis in alcoholic liver cirrhosis / M. Udvardy, J. Harsfalvi, E. Posan // *Orv. Hetil.* - 1994. - Vol. 135, №10. - P. 523-526.
 80. Vanbiervliet, G. Evaluation of liver fibrosis with APRI score in patients with chronic alcoholic liver disease / G. Vanbiervliet, E. Marine-Barjoan, E. Gelsi [et al.] // *J. Hepatol.* - 2005. - Vol. 42, Suppl. 2. - P. 255.
 81. Wai, C.T. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.T. Wai, J.K. Greenon, R.J. Fontana [et al.] // *Hepatology.* - 2003. - Vol. 38. - P. 518-526.
 82. Wanless, I. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis / I. Wanless, E. Nakashima, M. Sherman // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2000. - Vol. 124, №11. - P. 1599-1607.
 83. Wright, M. Construction of a predictive model to identify rapid fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Wright, R. Goldin, M. Thursz // *J. Hepatol.* - 2003. - Vol. 38, Suppl. 2. - P. 47.
 84. Wright, M. Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development in chronic hepatitis C virus infection / M. Wright, R. Goldin, S. Hellier [et al.] // *Gut.* - 2003. - Vol. 52. - P. 1206-1210.
 85. Xin, S. Study on relationship of the expression of platelet-derived growth factor and its receptor-beta in liver tissues with liver cirrhosis / S. Xin, J. Zhao, L. Wang // *Zhonghua. Shi. Yan. He. Lin. Chuang. Bing. Du. Xue. Za. Zhi.* - 1998. - Vol. 12, №1. - P. 51-53.
 86. Yoshizawa, K. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease / K. Yoshizawa, M. Ota, S. Saito [et al.] // *Tissue Antigens.* - 2003. - Vol. 61. - P. 159-165.
 87. Yu, M.L. A simple noninvasive index for predicting long-term outcome of chronic hepatitis C after interferon-based therapy / M.L. Yu, S.M. Lin, C.M. Lee [et al.] // *Hepatology.* - 2006. - Vol. 44, №5. - P. 1086-1097.